

807034  
⑤  
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND  
DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.: C 07 c, 169/22  
A 61 k, 17/06

⑥  
C 07 J 31/00

(2)

EINGEGANGEN

⑦

Deutsche Kl.: 12 o, 25/04  
30 h, 2/10

8. Juli 1982

Patentanwälte Dichtl & Krebs

⑧

# Offenlegungsschrift 2 336 633

⑨

Aktenzeichen: P 23 36 633.8

⑩

Anmeldetag: 18. Juli 1973

⑪

Offenlegungstag: 31. Januar 1974

⑫

Ausstellungsriorität:

⑬

Unionspriorität

⑭

Datum:

19. Juli 1972

⑮

Land:

Großbritannien

⑯

Aktenzeichen:

33834-72

⑰

Bezeichnung:

Steroidverbindungen

⑲

Zusatz zu:

2 202 691

⑳

Ausscheidung aus:

—

㉑

Anmelder:

Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex (Großbritannien)

Vertreter gem. § 16 PatG

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;

Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;

Zumstein jun., F., Dr.; Pat.-Anwälte, 8000 München

㉒

Als Erfinder benannt:

Phillipps, Gordon Hanley, Wembley; May, Peter Jahn, North Harrow,

Middlesex; Bain, Brian McDonald, Chalfont St. Peter;

Woollett, Edward Arthur, Fulmer; Buckinghamshire (Großbritannien)

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann  
Dr. R. Koenigsberger - Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dr. F. Zumstein jun.  
PATENTANWÄLTE

TELEFON: SAMMEL-NR. 223341

TELEX 329979

TELEGRAMME: ZUMPAT

POSTSCHECKKONTO: MÜNCHEN 81139

BANKKONTO:

BANKHAUS H. AUFHÄUSER

8 MÜNCHEN 2,  
BRÄUHAUSSTRASSE 4/III

2336633

Cortisone 190

12/By

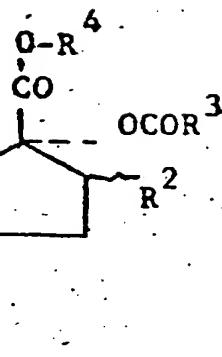
GLAXO LABORATORIES LIMITED, Greenford, Middlesex, England

Steroidverbindungen

Zusatz zu Patent . . . . . (Patentanmeldung P 22 02 691.1)

Die Erfindung betrifft neue antiinflammatorische Steroide der Androstanreihen.

In der deutschen Patentschrift . . . . . (Patentanmeldung P 22 02 691.1 der gleichen Anmelderin) ist eine neue Klasse von Androstansteroiden mit antiinflammatorischer Aktivität beschrieben; diese Steroide enthalten eine veresterte Carboxyl-Gruppe in der 17 $\beta$ -Stellung und eine veresterte Hydroxy-Gruppe in der 17 $\alpha$ -Stellung. Solche Steroide können im weitesten Sinne durch die allgemeine Formel



2336633

dargestellt werden, worin X ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom darstellt;

R<sup>1</sup> eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe, ein  $\beta$ -Chlor-Atom oder eine Oxo-Gruppe bedeutet;

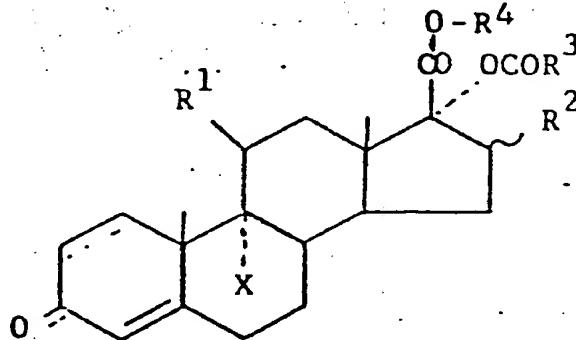
R<sup>2</sup> ein Wasserstoff-Atom, eine Methylen-Gruppe oder eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methyl-Gruppe darstellt;

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff-Atom oder eine Alkyl-Gruppe, die vorzugsweise 1-3 Kohlenstoffatome enthält oder eine Phenyl-Gruppe darstellt;

R<sup>4</sup> eine niedrig-Alkyl-Gruppe darstellt, die durch mindestens ein Halogen-Atom oder durch eine niedrig-Acyloxy-Gruppe oder eine niedrig-Alkoxy carbonyl-Gruppe substituiert sein kann und eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt. In der vorstehend erwähnten Patentschrift wurden aus dieser allgemeinen Klasse gewisse Ausschlüsse gemacht.

Es wurde nun gefunden, dass unter dieser Klasse von Androstan-steroiden solche, worin R<sup>4</sup> eine Halogenalkyl-Gruppe ist, eine besonders vorteilhafte antiinflammatorische Aktivität, insbesondere bei topischer Anwendung, besitzen.

Gemäss einem Merkmal der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel



I

309885/1434

geschaffen, worin X ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluor-Atom darstellt;

R<sup>1</sup> eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe, eine Oxo-Gruppe oder (falls X ein Chlor-Atom ist) ein  $\beta$ -Chlor-Atom darstellt;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoff-Atom, eine Methylen-Gruppe oder eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methyl-Gruppe darstellt;

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub> Alkyl- oder Phenyl-Gruppe darstellt,;

R<sup>4</sup> eine Methyl-Gruppe bedeutet, die durch mindestens ein Halogen-Atom substituiert ist; eine Äthyl-Gruppe, die durch mindestens ein Fluor- und/oder Jod-Atom substituiert ist oder eine Propyl-Gruppe, die durch mindestens ein Halogen-Atom substituiert ist; und \_\_\_\_\_ eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

Die einzigen 17 $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Steroide, die in der vorstehend erwähnten Patentschrift speziell beschrieben sind, sind 2'-Chloräthyl- und 2'-Bromäthyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat. Die nun untersuchten 17 $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Steroide, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, haben allgemein gesehen ausgeprägt überlegene antiinflammatorische Eigenschaften im Vergleich mit diesen beiden Verbindungen.

In der vorstehenden Formel I bedeutet R<sup>4</sup> vorzugsweise eine halogensubstituierte Methyl- oder Äthyl-Gruppe. Fluor oder Chlor sind bevorzugte Substituenten an den bezeichneten Alkyl-Gruppen. Beispielsweise kann R<sup>4</sup> eine Halogenmethyl-Gruppe, z.B. eine Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodmethyl-Gruppe; oder eine Fluoralkyl-Gruppe, wie eine 2-Fluoräthyl- oder 3-Fluor-propyl-Gruppe sein.

Im allgemeinen sind die Gruppen R<sup>4</sup> bevorzugt, die leichter als die Chloräthyl- und Bromäthyl-Gruppen sind, d.h. die Fluor-

und Chlormethyl-Gruppen und die Fluoräthyl-Gruppe.

Diese Verbindungen der Formel I, worin R<sup>3</sup> eine Alkyl-Gruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen darstellt, sind allgemein bevorzugt und es ist besonders bevorzugt, dass allgemein R<sup>1</sup> eine β-Hydroxygruppe darstellt.

Im allgemeinen hat es sich erwiesen, dass Verbindungen, worin \_\_\_\_\_ eine Doppelbindung darstellt, eine gute topische antiinflammatorische Wirksamkeit besitzen. X ist auch vorzugsweise Fluor oder Wasserstoff. R<sup>2</sup> ist vorzugsweise eine Methyl-Gruppe, vorteilhaft in der β-Konfiguration oder eine Methylen-Gruppe.

Bevorzugte Verbindungen der vorstehenden Formel I sind auf Grund ihrer hohen topischen antiinflammatorischen Aktivität Verbindungen, worin R<sup>3</sup> eine Äthyl-Gruppe und R<sup>1</sup> eine β-Hydroxy-Gruppe darstellt, wobei R<sup>2</sup> vorteilhaft eine Methyl-Gruppe in der β-Konfiguration ist. In einer weiteren bevorzugten Klasse der Verbindungen der Formel I stellt X ein Fluoratom, R<sup>1</sup> eine β-Hydroxy-Gruppe, R<sup>2</sup> eine Methylen-Gruppe und \_\_\_\_\_ eine Doppelbindung dar.

Von besonderem Interesse sind auch Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine β-Hydroxy-Gruppe, R<sup>2</sup> Wasserstoff, X Wasserstoff und \_\_\_\_\_ eine Einfachbindung darstellen.

Eine besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel I mit besonders günstiger topischer antiinflammatorischer Aktivität sind Verbindungen, worin R<sup>4</sup> eine Methyl-Gruppe darstellt, die durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, z.B. eine Chlormethyl-Gruppe oder eine Fluoräthyl-Gruppe.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen gemäss der vorliegenden Erfindung die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen (wobei \_\_\_\_\_ eine Doppelbindung

darstellt.

X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
F	$\beta$ -OH	$\beta$ -CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
"	"	"	"	CH <sub>2</sub> Cl
H	"	"	"	"
F	"	"	"	CH <sub>2</sub> F
Cl	"	"	"	CH <sub>2</sub> F
F	"	$\alpha$ -CH <sub>3</sub>	"	"
"	"	=CH <sub>2</sub>	"	CH <sub>2</sub> Cl
"	"	"	"	CH <sub>2</sub> F
H	"	$\beta$ -CH <sub>3</sub>	"	CH <sub>2</sub> F

Eine weitere interessante Verbindung ist gemäss der vorliegenden Erfindung 3'-Fluorpropyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.

Die neuen erfindungsgemässen Verbindungen können im allgemeinen nach den in der vorstehend erwähnten deutschen Patent-schrift . . . . . (Patentanmeldung P 22 02 691.1) beschriebe-nen Methoden hergestellt werden.

So wird nach einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (wie vorstehend definiert) geschaffen, welches darin besteht, eine entsprechende 17 $\alpha$ -Monoester-17 $\beta$ -carbonsäure (oder ein funktionelles Äquivalent davon) oder ein entsprechendes 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carboxylat zu verestern, um die gewünschte erfin-

dungsgemäße Verbindung zu erzeugen.

So können beispielsweise die vorstehend beschriebenen Verbindungen durch Umsetzung eines Salzes der Stamm-17 $\beta$ -carbonsäure mit einer geeigneten Halogenverbindung erhalten werden, die dazu dient, die gewünschte Gruppe R<sup>4</sup> in die Verbindung der Formel I einzuführen. Die Halogenverbindung enthält vorzugsweise ein Jodatom zusätzlich zu dem Halogenatom der resultierenden R<sup>4</sup>-Gruppe. Dieses Verfahren ist insbesondere auf die Herstellung solcher Verbindungen der Formel I anwendbar, worin R<sup>4</sup> eine Chlormethyl-, Trifluoräthyl- oder Tetrafluorpropyl-Gruppe darstellt, wobei diese Halogenverbindung Jodchlormethan, Jodtrifluoräthan bzw. Jodtetrafluorpropan ist.

Bei der Durchführung der vorstehend beschriebenen Reaktion wird vorteilhaft als Salz der Stamm-17 $\beta$ -carbonsäure ein Alkalimetallsalz, z.B. ein Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz oder ein quaternäres Ammoniumsalz wie das Triäthylammonium- oder Tetrabutylammoniumsalz, zweckmäßig in einem polaren Lösungsmittel wie einem Keton, z.B. Aceton oder Methyl-äthylketon oder in einem Amidlösungsmittel wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid verwendet.

Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> eine Dichlormethyl-Gruppe darstellt, können zweckmäßig durch Umsetzung der entsprechenden Stamm-17 $\beta$ -carbonsäure mit einem Aryl-, z.B. Phenyl-, (bromdichlormethyl)-Quecksilber, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, z.B. Benzol und zweckmäßig bei einer erhöhten Temperatur, vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches hergestellt werden.

Nach einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (wie vorstehend definiert) geschaffen, welches darin besteht, eine Verbindung der Formel I einer Halogenaustauschreaktion zu unterziehen, die dazu dient, den Halogensubsti-

tuenten in der Gruppe R<sup>4</sup> durch einen unterschiedlichen Halogen-substituenten zu ersetzen. So können beispielsweise Jodalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindungen aus entsprechenden Chloralkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindungen unter Verwendung von beispielsweise einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder quaternären Ammoniumjödид, z.B. Natriumjödид, hergestellt werden. Ähnlich können Bromalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindungen aus entsprechenden Jodalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindungen unter Verwendung eines Bromidsalzes wie Lithiumbromid, hergestellt werden. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem Lösungsmittelmedium durchgeführt, welches beispielsweise Aceton, Methyl-äthylketon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid oder Äthanol enthält.

Eine ähnliche Halogenverdrängungsreaktion kann zur Herstellung von Fluor-alkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindungen aus den entsprechenden Chlor- oder Jodalkyl-Verbindungen verwendet werden, nämlich die Reaktion mit einem geeigneten Fluorid, z.B. Silbermonofluorid oder Silberdifluorid, zweckmäßig in einem Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril. Diese Halogenverdrängungsreaktion ist besonders vorteilhaft für die Herstellung der Fluormethyl- und Fluoräthyl-Verbindungen der Formel I.

Die neuen Halogenalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindungen können auch aus einer entsprechenden Sulfonyloxyalkyl-, z.B. Mesyloxyalkyl-Verbindung durch Umsetzung mit einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder quaternären Ammoniumhalogenid, zweckmäßig in einem Lösungsmittelmedium, z.B. Aceton, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid oder Äthanol hergestellt werden. Die Sulfonyloxy-Verbindung kann aus einer entsprechenden Hydroxyalkyl-Verbindung hergestellt werden, die beispielsweise durch Umsetzung eines 17 $\beta$ -Carbonsäuresalzes mit einem geeigneten Halogenhydrin hergestellt wurde.

Die vorstehend erwähnten Stamm-17 $\beta$ -carbonsäuren können auch nach dem in der deutschen Patentschrift . . . . . (Patentan-

beschrieben,  
meldung P 22 02 691.1 ) wie in den nachfolgend angegebenen Herstellungsverfahren veranschaulicht, hergestellt werden.

Die Veresterung der  $17\alpha$ -Hydroxy-Gruppe bei der Herstellung der neuen Androstan-Verbindungen kann in bekannter Weise erfolgen, z.B. durch Umsetzung der Stamm- $17\alpha$ -Hydroxy-Verbindung mit einer geeigneten Carbonsäure, vorteilhaft in Anwesenheit von Trifluoressigsäureanhydrid und vorzugsweise in Anwesenheit eines sauren Katalysators, z.B. p-Toluolsulfosäure oder Sulfosalicylsäure.

Die Reaktion wird vorteilhaft in einem organischen Lösungsmittelmedium wie Benzol, Methylenchlorid oder einem Überschuss der verwendeten Carbonsäure durchgeführt, wobei die Reaktion zweckmäßig bei einer Temperatur von 20-100°C durchgeführt wird.

Alternativ kann die  $17\alpha$ -Hydroxy-Gruppe durch Umsetzung der Stamm- $17\alpha$ -hydroxy-Verbindung mit dem geeigneten Säureanhydrid oder Säurechlorid, falls gewünscht in Anwesenheit von nicht Hydroxylgruppen enthaltenden Lösungsmitteln, z.B. Chloroform, Methylenchlorid oder Benzol und vorzugsweise in Anwesenheit eines stark sauren Katalysators, z.B. Perchlorsäure, p-Toluolsulfosäure oder einem stark sauren Kationenaustauscherharz, z.B. Amberlite IR 120, verestert werden, wobei die Reaktion zweckmäßig bei einer Temperatur von 25-100°C durchgeführt wird.

Zur Herstellung der  $17\alpha$ -Ester der  $17\beta$ -Carbonsäuren, die bei der Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, wird es häufig bevorzugt, die Stamm- $17\alpha$ -hydroxy-Verbindung mit dem geeigneten Carbonsäureanhydrid zu behandeln, wobei der  $17\alpha$ -Ester des gemischten Anhydrids der Androstan- $17\beta$ -carbonsäure und der Carbonsäure des Ausgangsanhydrids erhalten wird; diese Reaktion wird zweckmäßig bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt, wobei das resultie-

rende Anhydrid dann unter sauren Bedingungen solvolysiert wird (z.B. unter Verwendung von wässriger Essigsäure) oder unter basischen Bedingungen (z.B. unter Verwendung von wässrigem Pyridin oder einem sekundären Amin wie Diäthylamin in Aceton).

Verbindungen, in denen die 11-Stellung eine Keto-Gruppe enthält, können beispielsweise durch Oxydation einer entsprechenden 11 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung, z.B. mit Chromtrioxid zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Aceton, vorzugsweise in Anwesenheit von Schwefelsäure hergestellt werden. Alternativ kann Chromtrioxid in Anwesenheit von Pyridin verwendet werden.

Die vorstehend beschriebene Oxydation einer 11 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe in eine 11-Keto-Gruppe kann in jeder geeigneten Stufe bei der Synthese der Androstan-Verbindungen durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen  $\Delta^4$ -Verbindungen können zweckmäßig durch teilweise Reduktion der entsprechenden  $\Delta^{1,4}$ -Verbindung hergestellt werden, beispielsweise durch Hydrierung unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, zweckmäßig in einem Lösungsmittel, z.B. Äthylacetat oder durch homogene Hydrierung unter Verwendung von beispielsweise Tris(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid, zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie Benzol oder durch Austauschhydrierung unter Verwendung von beispielsweise Cyclohexen in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators in einem Lösungsmittel, z.B. Äthanol, vorzugsweise unter Rückfluss. Diese Reduktion kann an einem Halogenalkylester durchgeführt werden, der ausreichend stabil in einer solchen Reaktion ist oder sie kann in einer früheren Stufe durchgeführt werden.

Wie dem Fachmann bekannt ist, kann es häufig zweckmäßig sein, die gewünschten Substituenten in den 17 $\alpha$  - und 17 $\beta$ -Stellungen

in einer Zwischenstufe bei der Herstellung der gewünschten Endverbindung auszuarbeiten, wobei ein oder mehrere andere Substituenten (oder Unsaturationen) in einer späteren Stufe eingebracht werden. Beispielsweise ist es bei der Herstellung von 11-Oxo-Verbindungen möglich, zuerst eine 11 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung mit der gewünschten 17 $\alpha$ -Acyloxy-Gruppe und der gewünschten 17 $\beta$ -Carboxylatester-Gruppe herzustellen und anschliessend die 11 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe zu oxydieren. Andere Beispiele, wo die gewünschten Substituenten vor der endgültigen Ausarbeitung des Rests des gewünschten Androstanmoleküls eingebracht werden können, schliessen beispielsweise die Herstellung von  $\Delta^{9(11)}$  oder Ring A-ungesättigten Verbindungen mit den gewünschten 17 $\alpha$ -Acyloxy- und 17 $\beta$ -Carboxylatester-Gruppen und Vervollständigung der Ausarbeitung der Ringe A, B und C anschliessend in Üblicher Weise ein.

Es werden auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Anwendung in der antiinflammatorischen Therapie geschaffen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Excipienten enthalten. Solche Zusammensetzungen können in Formen vorliegen, die zur topischen oder inneren Verabreichung geeignet sind.

Die aktive Androstan-Verbindung kann mit Hilfe eines topischen Vehikels zu einem zur topischen Verabreichung geeigneten Präparat formuliert werden. Beispiele für verschiedene Arten von Präparaten zur topischen Verabreichung schliessen Salben, Lotion, Cremes, Puder, Tropfen (z.B. Augen- oder Ohrtropfen), Sprays (z.B. für die Nase oder den Rachen), Suppositorien, Verhältnungsklistiere, käubare oder lutschbare Tabletten oder Pellets (z.B. für die Behandlung von entzündlichen Schleimhautgeschwüren) und Aerosole ein. Salben und Cremes können beispielsweise mit einer wässrigen oder öligen Basis mit Zugabe von geeigneten Dickungs- und/oder gelbildenden Mitteln und/oder Glykolen formuliert werden. Solche Grundlagen können so

beispielsweise Wasser und/oder ein Öl einschliessen, wie flüssiges Paraffin oder ein Pflanzenöl wie Arachisöl oder Rhizinusöl oder ein glykolisches Lösungsmittel wie Propylen-glykol oder 1,3-Butan-diol umfassen. Dickungsmittel, die je nach der Natur des Grundstoffs verwendet werden können, umfassen weiches Paraffin, Aluminiumstearat, Ketostearylalkohol, Polyäthylenglykole, Wollfett, hydriertes Lanolin und Bienenwachs und/oder Glycerin-monostearat und/oder nichtionische Emulgiermittel.

Die Löslichkeit des Steroids in der Salbe oder Creme kann durch Einbringen eines aromatischen Alkohols wie Benzylalkohol, Phenyläthylalkohol oder Phenoxyäthylalkohol erhöht werden.

Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Grundlage formuliert werden und umfassen im allgemeinen auch einen oder mehrere der folgenden Emulgier-, Dispergier-, Suspendier-, Eindickungsmittel, Lösungsmittel, farbgebende Mittel und Parfums.

Puder können mit Hilfe jeder geeigneten Pudergrundlage, z.B. Talk, Laktose oder Stärke, hergestellt werden. Tropfen können mit einer wässrigen Grundlage formuliert werden, die auch ein oder mehrere Dispergiermittel, Suspendiermittel oder löslich machende Mittel usw. enthält.

Sprayzusammensetzungen können beispielsweise als Aerosole unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, z.B. Dichlor-difluormethan oder Trichlorfluormethan, formuliert werden.

Der Anteil der aktiven Androstan-Verbindung in den erfindungsgemässen topischen Zusammensetzungen hängt von der genauen Art der Formulierungen, die hergestellt werden sollen, ab, liegt jedoch im allgemeinen im Bereich von 0,0001 bis 5,0 Gew%. Im allgemeinen jedoch liegt der Anteil für die meisten Präparatarten vorteilhaft im Bereich von 0,001 bis 0,5% und vor-

zugsweise von 0,01 bis 0,25%.

Topische Präparate können durch einfache oder mehrfache Anwendung pro Tag auf der erkrankten Fläche verabreicht werden; auf Hautoberflächen können abschliessende Verbände häufig vorteilhaft verwendet werden.

Zur inneren Verabreichung können die neuen erfindungsgemässen Verbindungen beispielsweise zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung formuliert werden. Zur oralen Verabreichung können Sirups, Elixiere, Pulver und Granulat verwendet werden, die in üblicher Weise formuliert werden können. Dosiseinheitsformen werden jedoch wie nachstehend beschrieben bevorzugt.

Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in sterilen wässrigen oder ölichen Vehikeln dargeboten werden; geeignete ölige Vehikel umfassen Arachisöl, Olivenöl usw.

Bevorzugte Präparatformen zur inneren Verabreichung sind Dosiseinheitsformen, d.h. einheitliche Formen, in denen jede Einheit eine gewünschte Dosis des aktiven Steroids enthält. Solche Dosiseinheitsformen enthalten von 0,05 bis 2,0 mg, vorzugsweise von 0,25 bis 1,0 mg, des aktiven Steroids. Zur oralen Verabreichung geeignete Dosiseinheitsformen umfassen Tabletten, überzogene Tabletten und Kapseln. Zur parenteralen Verabreichung umfassen Dosiseinheitsformen verschlossene Ampullen oder Fläschchen, die jeweils eine gewünschte Dosis des Steroids enthalten. Suppositorien, die beispielsweise mit handelsüblichen Suppositoriengrundlagen hergestellt werden können, schaffen eine Dosiseinheitsform zur rektalen Verabreichung. Sterile Tabletten- oder Pelletimplantate können auch verwendet werden, z.B. wenn eine langsame systemische Absorption gewünscht wird.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können im allgemeinen auf internem Wege verabreicht werden in Fällen, wo eine systemische adrenocorticale Therapie angezeigt ist.

Allgemein ausgedrückt können Präparate zur inneren Verabreichung 0,01 bis 5,0% des aktiven Bestandteils je nach der Art des Präparates enthalten. Die tägliche Dosis kann von 0,05 bis 10,0 mg je nach dem zu behandelnden Zustand und der gewünschten Behandlungsdauer variieren.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel bzw. vorbeugende Mittel oder bakteriostatische Mittel enthalten, z.B. Methylhydroxybenzoat, Propylhydroxybenzoat, Chlorkresol oder Benzalkoniumchloride. Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können auch andere aktive Bestandteile wie antimikrobielle Mittel, insbesondere Antibiotika wie Neomycin enthalten.

Die folgenden Beispiele und Herstellungsverfahren dienen zur Erläuterung der Erfindung.

#### Herstellungsverfahren 1

##### 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Eine Mischung von 648 mg 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure und von 0,80 ml redestilliertem Triäthylamin in 16 ml trockenem Methylenechlorid wurde bei 0° gerührt und tropfenweise während 15 Minuten mit 0,538 ml Propionylchlorid versetzt. Nach 30-minütigen Rühren bei 0° wurde die Mischung mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung, 1n-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Schaum verdampft.

Der Schaum wurde in 20 ml Aceton gelöst und mit 0,62 ml Diäthylamin versetzt und die Mischung wurde 30 Minuten gehördt, bevor sie unter verminderem Druck unter Bildung eines farblosen Feststoffs konzentriert wurde. Der Feststoff wurde gesammelt, in Wasser gelöst und die Lösung wurde mit 2n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert und die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet und im Vakuum verdampft, wobei man 560 mg des Titel-16-Methylen-17 $\beta$ -carbonsäure-17 $\alpha$ -propionats in Form eines fast weissen kristallinen Feststoffs erhielt;  $\lambda_{\text{max.}}$  237,5 nm ( $\epsilon$  15 500), homogen bei Dünnschichtchromatographie auf Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton-Essigsäure (7:2:1).

#### Herstellungsverfahren 2

#### 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Durch Umsetzung von 3,4 g 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure mit 3,18 ml Propionylchlorid und 4,17 ml Triäthylamin in 80 ml Methylenchlorid, gefolgt von einer Solvolyse des Produkts in Aceton mit 3,24 ml Diäthylamin nach der in Herstellungsverfahren 14 beschriebenen Arbeitsweise erhielt man das Titel-17 $\beta$ -Carbonsäure-17 $\alpha$ -propionat in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs, solvatisiert mit Äthylacetat;  $\lambda_{\text{max.}}$  238,5 nm ( $\epsilon$  16 450), homogen bei Dünnschichtchromatographie auf Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton-Essigsäure (7:2:1).

Beispiel 1

Chlormethyl-9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 570 mg 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure (die 0,7 Mol Äthylacetat enthielt) in 1,4 ml trockenem Dimethylformamid wurde gerührt und mit 0,208 ml Triäthylamin und 0,415 ml Chlormethyljodid versetzt. Es wurde weiter 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor weitere Mengen von 0,208 ml Triäthylamin und 0,415 ml Chlormethyljodid zugesetzt wurden.

Nach weiteren 5 Stunden wurden gleiche Teile der Reagentien zugesetzt und das Produkt wurde nach weiteren 2,5 Stunden isoliert. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5,8 ml Äthylacetat-Äther (1:1) behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Äthylacetat verdünnt und mit Wasser, 5%igem wässrigen Natriumbicarbonat und anschliessend erneut mit Wasser gewaschen.

Nach dem Trocknen erhielt man durch Verdampfen des Lösungsmittels einen cremefarbenen Schaum von 325 mg. Durch Dünnschichtchromatographie des Gemisch auf Siliciumdioxid und Umkristallisieren des Hauptprodukts (197 mg) aus Äther und aus Aceton erhielt man den Titel-Chlormethyl-17 $\beta$ -carboxylat-ester in Form von farblosen Kristallen (180 mg), F 210-213° (Zersetzung),  $[\alpha]_D^{25} + 35^\circ$  (c = 1,05, Dioxan),  $\lambda_{max}^{256}$  nm ( $\epsilon$  15.850).

Analyse (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClFO<sub>6</sub>)

berechnet C 62,2; H 6,7; Cl 7,3%

gefunden C 62,4; H 6,6; Cl 7,2%

Das geringere Produkt (76 mg), das aus Aceton umkristallisiert wurde, ergab 59 mg farblose Nadeln,  $\lambda_{max}^{256}$  nm ( $\epsilon$  31.800). Es erwies sich durch sein infrarot- und protonenmagnetisches Resonanzspektrum als 1',1'-Bis(9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonyloxy)methan.

Beispiel 2

Jodmethyl-9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 500 mg eines Gemischs, das 79% Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 21% des entsprechenden Bis-(androstan-17 $\beta$ -carbonyloxy)methans in 16 ml Aceton enthielt, wurde mit 1,23 g Natriumjodid bei Raumtemperatur 5 Tage gerührt.

Die Mischung wurde unter verminderterem Druck konzentriert und mit Wasser unter Bildung von 521 mg eines gelben, amorphen Feststoffs behandelt. Durch präparative Dünnschichtchromatographie in Chloroform-Aceton (40:1) an Siliciumdioxid erhielt man 404 mg eines Hauptprodukts, das aus Aceton-Äther unter Bildung von 271 mg fast weißer Kristalle kristallisierte; es war ein Acetonsolvat des Titel-Jodmethyl-17 $\beta$ -carboxylats vom F 158-160° (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20}$  + 20° (c = 1,04, Dioxan),

$\lambda_{\text{max.}}$  236,5 nm ( $\epsilon$  16 100).

Analyse C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FI<sub>4</sub>

berechnet C 52,5; H 5,7; I 21,5%

gefunden C 52,2; H 5,6; I 21,0%

Beispiel 3

Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 400 mg eines Gemischs, das 79% Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 21% des entsprechenden Bis-(androstan-17 $\beta$ -carbonyloxy)methans in 4,7 ml trockenem Acetonitril enthielt, wurde mit 0,735 g Silbermonofluorid behandelt und die Mischung wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Festes Material wurde durch Filtration durch Kieselgur

entfernt und mit Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden mit Äthylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 370 mg eines Schaums verdampft. Durch Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform erhielt man 278 mg des Hauptprodukts in Form eines Schaums, das durch Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther (Kp. 60-80°) unter Bildung von 180 mg des Titel-Fluormethyl-17β-carboxylats in Form farbloser Kristalle gereinigt wurde;  $[\alpha]_D^{25} + 34^\circ$  (c = 0,96, Dioxan),  $\lambda_{max.}$  237,5 nm ( $\epsilon$  15 580).

Analyse  $C_{25}H_{32}F_2O_6$

berechnet C 64,4; H 6,9; F 8,1%

gefunden C 64,0; H 6,9; F 7,9%

#### Beispiel 4

#### 2'-Fluoräthyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat

Eine Lösung von 178 mg 2'-Methansulfonyloxyäthyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat in 7 ml Aceton wurde mit 478 mg Natriumjodid während 5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf ein geringes Volumen konzentriert und mit Wasser unter Bildung eines cremefarbenen Feststoffs verdünnt.

Durch präparative Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform erhielt man 157 mg des rohen 2'-Jodäthyl-17β-carboxylats in Form eines weissen kristallinen Feststoffs.

Das Produkt wurde in 1,5 ml trockenem Acetonitril mit 237 mg Silbermonofluorid eine Stunde bei 50° behandelt und anschliessend wurde die Mischung 2-3 Tage gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde durch Kieselgur filtriert, das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 111 mg eines farblosen Schaums verdampft.

Durch Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform erhielt man 65 mg des Hauptprodukts, das aus Äther unter Bildung von 42 mg des Titel-2'-Fluoräthyl-17 $\beta$ -carboxylats in Form von farblosen Kristallen vom F 167-169° kristallisierte;  $\alpha_D + 32^\circ$  (c = 0,45, Dioxan),  $\lambda_{\text{max}} 237,5 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  16 070).

Analyse  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{O}_6$

berechnet C 65,0; H 7,1; F 7,9%

gefunden C 64,8; H 7,2; F 7,7%

Beispiel 5

Chlormethyl-9 $\alpha$ -chlor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 311,5 mg Natrium-9 $\alpha$ -chlor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 0,23 ml Chlormethyljodid in 1,0 ml Hexamethylphosphoramid wurde bei Raumtemperatur 70 Minuten gerührt. Die Lösung wurde mit Äthylacetat verdünnt und mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel wurde entfernt.

Der erhaltene Schaum (302 mg) wurde zweimal aus Aceton unter Bildung des Titel-Chlormethyl-17 $\beta$ -carboxylats in Form farbloser Kristalle vom F 210-218° (Zersetzung) kristallisiert;

$\alpha_D + 61^\circ$  (c = 0,93, Dioxan),  $\lambda_{\text{max}} 237,5 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  15 300).

Analyse  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_6$

berechnet C 60,1; H 6,5; Cl 14,2%

gefunden C 59,9; H 6,4; Cl 14,0%

Beispiel 6

Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Natrium-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat (hergestellt aus 336 mg der freien Säure und methanolischem Natriumhydróxid) und 0,55 ml Chlormethyljodid in 1,2 ml Hexamethylphosphoramid wurden 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde wie in Beispiel 5 beschrieben isoliert. Durch Reinigung durch Siliciumoxid-Chromatographie und Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther erhielt man 99 mg des Titel-Chlormethylesters vom F 191-194°;  $[\alpha]_D + 35^\circ$  (c = 1,09, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  242 nm ( $\epsilon$  15 000). Analyse  $C_{25}H_{33}ClO_6$

berechnet C 64,6; H 7,2; Cl 7,6%

gefunden C 64,4; H 7,1; Cl 7,5%

Beispiel 7

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Eine Lösung von 2,0 g 16 $\alpha$ -Methylprednisolon in 36 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 3,56 g Perjodsäure in 5,4 ml Wasser behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung im Vakuum konzentriert und Wasser wurde langsam zugesetzt, wobei sich 2,06 g eines Feststoffes bildeten. Ein Teil von 156 mg wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei man 120 mg der Titel-17 $\beta$ -Carbonsäure in Form von weissen Kristallen vom F 246-258° (Zersetzung) erhielt;  $[\alpha]_D + 46^\circ$  (c = 0,88, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  242 nm ( $\epsilon$  14 450).

Analyse  $C_{21}H_{28}O_5$

berechnet C 70,0; H 7,8%

gefunden C 69,65; H 7,7%

309885/1434

Beispiel 8

11 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Durch Behandeln von 1,9 g 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure mit 1,9 ml Propionylchlorid, gefolgt von einer Solvolyse des erhaltenen Produkts mit Diäthylamin nach der in Herstellung 7 beschriebenen Methode erhielt man kristallines 11 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure-acetonsolvat vom F 161-163°;  $[\alpha]_D + 17^\circ$  (c = 0,47, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}} 241,5 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  16 100).

Analyse  $C_{24}H_{32}O_6 \cdot 1,5Me_2CO$

berechnet C 68,0; H 8,2%

gefunden C 67,7; H 7,9.

Beispiel 9

Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 416 mg 11 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure in 0,1 n-methanolischem Natriumhydroxid wurde verdampft und über Phosphorpentoxid in Vakuum getrocknet. Das erhaltene Natriumsalz wurde mit 0,43 ml Chlormethyljodid in 1,48 ml Hexamethylphosphoramid 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und anschliessend Wasser gewaschen. Durch Verdampfen der getrockneten organischen Phase erhielt man einen teilweise kristallinen Schaum, der aus Aceton umkristallisiert wurde, wobei man 257 mg farblose Kristalle des Titel-Chlormethyl-17 $\beta$ -carboxylats erhielt;  $[\alpha]_D + 29^\circ$

2336633

( $c = 1,15$ , Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  242,5 nm ( $\epsilon 15\ 350$ ).

Analyse  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClO}_6$

berechnet C 64,6; H 7,15; Cl 7,6%

gefunden C 64,1; H 7,05; Cl 7,4

Beispiel 10

Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

739 mg Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat (hergestellt aus 784 mg der freien Säure und methanolischem Natriumhydroxid durch Ausfällen mit Äther) und 0,59 ml Chlormethyljodid in 1,95 ml Hexamethylphosphoramid wurden 3 3/4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde isoliert wie in Beispiel 5 beschrieben und durch Umkristallisation aus Aceton gereinigt, wobei man das Titel-Chlormethyl-17 $\beta$ -carboxylat in Form eines weissen kristallinen Feststoffs vom F 220,5-223° (Zersetzung) erhielt;  $[\alpha]_D - 68^\circ$  ( $c = 0,93$ , Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  237 nm ( $\epsilon 15\ 500$ ).

Analyse  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClFO}_6$

berechnet C 62,4; H 6,3; Cl 7,4%

gefunden C 62,0; H 6,3; Cl 7,2

Beispiel 11

Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

260 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat, 480 mg Silbermonofluorid und 4,1 ml Acetonitril wurden 7 Tage bei

Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde wie in Beispiel 3 beschrieben isoliert, wobei man 251 mg eines farblosen kristallinen Feststoffs, den Titel-Fluormethylester erhielt.

Durch Umkristallisation aus Aceton erhielt man 157 mg farblose Kristalle vom F 211-214°;  $[\alpha]_D - 77^\circ$  (c = 0,95, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}(\text{EtOH}) 237 \text{ nm } (\epsilon 16\,000)$

Beispiel 12

Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Durch Umsetzung von 757 mg Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat (hergestellt aus 860 mg der freien Säure) mit 0,58 ml Chlormethyljodid in 2,0 ml Hexamethylphosphoramid während drei Stunden bei Raumtemperatur nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise und Umkristallisation aus Aceton erhielt man den Titel-Chlormethylester vom F 232-234° (Zersetzung),  $[\alpha]_D + 21^\circ$  (c = 0,98, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}} 237 \text{ nm } (\epsilon 15\,400)$ .

Analyse C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClFO<sub>6</sub>

berechnet C 62,2; H 6,7; Cl 7,3%

gefunden C 62,0; H 6,9; Cl 7,25

Beispiel 13

Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

288 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat wurden mit 530 mg Silbermonofluorid in 4,5 ml trockenem Acetonitril nach

der in Beispiel 3 beschriebenen Methode unter Bildung des Titel-Fluormethylesters umgesetzt. Durch Kristallisation aus Aceton erhielt man 182 mg farblose Kristalle der Titelverbindung vom F 225-232°;  $[\alpha]_D + 16^\circ$  (c = 1,05, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  (EtOH) 237 nm ( $\epsilon$  15 700).

Beispiel 14

Fluormethyl-9 $\alpha$ -chlor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

476 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -chlor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat wurden mit 850 mg Silbermonofluorid in 7,25 ml Acetonitril nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode umgesetzt. Durch präparative Dünnschichtchromatographie des Produkts an Siliciumdioxid in Chloroform-Cyclohexan (3:1) erhielt man den Titel-Fluormethyl-ester, der aus Aceton unter Bildung von 117 mg farbloser Kristalle kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Aceton erhielt man 98 mg farblose Kristalle vom F 218-221° (Zersetzung);  $[\alpha]_D + 64^\circ$  (c = 1,0, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  (EtOH) 237 nm ( $\epsilon$  15 650)

Beispiel 15

Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-4-en-17 $\beta$ -carboxylat

1,53 g Natrium-11 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-4-en-17 $\beta$ -carboxylat (erhalten aus 1,7 g der freien Säure und methanolischem Natriumhydroxid) wurden mit 1,3 ml Chlormethyljodid in 4,29 ml Hexamethylphosphoramid 3 Stunden bei Raumtemperatur nach der in Beispiel 5 beschriebenen Methode unter Bildung von

1,58 g des Titel-Chlormethyl-17 $\beta$ -carboxylats behandelt. Durch Umkristallisation aus Aceton erhielt man 905 mg fast weisse kristalle vom F 194-198° (Zersetzung). Eine zweite Umkristallisation aus Aceton ergab eine reinere Probe vom F 204,5-206°;  $[\alpha]_D + 67^\circ$  (c = 1,01, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  (EtOH) 240 nm ( $\epsilon$  15 600)

Beispiel 16

Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -methyl-3,11-dioxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 966 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 17,5 ml Aceton wurde gerührt und bei Raumtemperatur mit Jones-Reagens (eine Lösung von 267 g Chromtrioxid in einer Mischung von 230 ml konzentrierter Schwefelsäure und 400 ml Wasser, mit Wasser auf einen Liter ergänzt - 8n-w.r.t.Sauerstoff-) (0,87 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt und nacheinander mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verminderter Druck zu 937 mg eines farblosen Schaums verdampft. Durch präparative Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid erhielt man 879 mg des Hauptprodukts, von dem ein Teil von 400 mg aus Aceton unter Bildung von 224 mg des farblosen Titel-11-Ketons vom F 162-166° (Kofler) kristallisierte;  $[\alpha]_D 47,5^\circ$  (c = 0,97, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  234,5 nm ( $\epsilon$  15 300)

Herstellungsverfahren 3

9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Eine Suspension von 1,68 g 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16-  
309885/1434

methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure und 0,714 g Kaliumcarbonat in 9 ml Aceton wurde mit 0,846 ml Isobuttersäureanhydrid behandelt und die Mischung wurde am Dampfbad 2 3/4 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Weitere 0,1 ml Isobuttersäureanhydrid wurden zugesetzt und nach weiterem 3/4stündigem Erwärmen unter Rückfluss wurde das Produkt isoliert. Die Mischung wurde gekühlt, mit 25 ml Wasser behandelt und mit 1 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert, die vereinten Extrakte wurden anschliessend mit Wasser gewaschen und das Steroid wurde mit 5% Natriumbicarbonat extrahiert. Die vereinten alkalischen Extrakte wurden mit Äthylacetat gewaschen, anschliessend mit 2n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und das Steroid mit Äthylacetat reextrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter verminderter Druck zu 1,70 g eines farblosen kristallinen Feststoffs verdampft. Ein Teil von 51 mg wurde aus Aceton unter Bildung von 35 mg farbloser Kristalle der Titelverbindung vom F 184-191° (Zersetzung) umkristallisiert;  $[\alpha]_D - 89,6^\circ$  ( $c = 0,44$ , Dioxan),  $\lambda_{max}$  237 nm ( $\epsilon$  15 400).

#### Herstellungsverfahren 4

##### Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 1,7 g 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure in 8 ml Methanol wurde gerührt und mit 1,9 ml 2m-methanolischem Natriumhydroxid versetzt, um eine Lösung mit einem pH-Wert von etwa 11 zu ergeben. Die Lösung wurde mit 200 ml Äther verdünnt und 1 1/2 Stunden gekühlt. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit Äther unter Bildung von 1,62 g des Titel-Natriumsalzes gewaschen;  $\nu_{max}$  1600  $cm^{-1}$  in Nujol.

Beispiel 17

Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Suspension von 1,6 g Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 4,1 ml Hexamethylphosphoramid wurde mit 1,28 ml Chlormethyljodid etwa 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äthylacetat und Äther verdünnt, nacheinander mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonatlösung, Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter verminderter Druck zu 1,51 g eines weissen kristallinen Feststoffs verdampft. Durch Umkristallisation aus Äther, der eine geringe Menge Aceton enthielt, erhielt man 977 mg farblose Kristalle; ein Teil von 400 mg wurde weiter umkristallisiert, wobei man 264 mg des Titel-Chlormethylesters als Äthersolvat vom F 142-147° (Erweichung > 100°) erhielt;  $[\alpha]_D^{25} = 60,3^\circ$  (c = 0,97, Dioxan),  $\lambda_{max.} = 237$  nm ( $\epsilon$  15 600).

Beispiel 18

Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 121 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat (die ein wenig, < 5%, des entsprechenden Bis-(androstan-17 $\beta$ -carbonyloxy)methans enthielt) in 1,4 ml trockenem Acetonitril wurde gerührt und mit 182 mg Silberdifluorid versetzt. Es wurde weitere 2 Tage gerührt und die Mischung wurde anschliessend mit Äthylacetat verdünnt; durch Kieselgur filtriert und das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und zu 122 mg eines weissen Schaums verdampft;

der einer präparativen Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (10:1) unterzogen wurde, wobei man 100 mg des Titel-Fluormethylesters in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs vom F 192-195°, Erweichen bei 183°, erhielt;  $[\alpha]_D + 35,5^\circ$  (c = 1,02, Dioxan).

Beispiel 19

Dichlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 500 mg 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure (solvatisiert mit 0,75 Mol Äthylacetat) und 440 mg Phenyl(bromdichlormethyl)quecksilber in 20 ml Benzol wurde unter sauerstofffreiem Stickstoff gerührt und 5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und 50 ml Äthylacetat wurden zugesetzt; man entfernte etwas kristallinen Feststoff (246 mg) durch Filtration und es wurde mit etwas Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, anschliessend mit Wasser und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und auf ein geringes Volumen konzentriert. Eine weitere Menge von 49 mg kristallinem Feststoff wurde entnommen und die Mutterlaugen wurden in Vakuum zu einer semikristallinen, gummiartigen Masse von 503 mg verdampft. Durch präparative Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid und zweimaliges Entwickeln mit Chloroform und anschliessend mit Chloroform-Aceton (10:1) erhielt man das Hauptprodukt in Form eines blassgelben Schaums (216 mg). Durch Kristallisation aus Äther, der Spuren von Aceton enthielt, erhielt man 76 mg der Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen vom F 155-160° (Zersetzung);  $[\alpha]_D + 33,8^\circ$  (c = 0,36, Dioxan),  $\lambda_{max}$  237 nm ( $\epsilon$  15 210).

Herstellungsverfahren 5

17 $\alpha$ -Benzoyloxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Eine Lösung von 5,027 g 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure und 4,65 ml (3,38 g, 2,5 Äquivalente) Triäthylamin in 60 mg trockenem Methylenchlorid wurde unter 5° mit einer gekühlten Lösung von 3,9 ml (4,67 g, 2,5 Äquivalente) Benzoylchlorid in 60 ml Methylenchlorid während 45 Minuten behandelt. Die Lösung wurde weitere 45 Minuten bei unter 5° gerührt, mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt und anschliessend mit 3,5%iger Natriumbicarbonatlösung, Wasser, 2n-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und unter Bildung von 9,04 g eines weissen Schaums verdampft. Der Schaum wurde in 120 ml Aceton gelöst und mit 4,8 ml (3,4 g, 3,5 Äquivalente) Diäthylamin bei 22° 18 Stunden gerührt (ein Feststoff kristallisierte nach 2 Minuten und die Reaktion war nach vier Stunden im wesentlichen vollständig). Die Mischung wurde konzentriert und filtriert und der Feststoff wurde mit Aceton gewaschen und eine Stunde bei 23°/0,5 mm getrocknet, wobei man 7,4 g (100%, jedoch möglicherweise solvatisiert) des Diäthylaminsalzes der Titelverbindung erhielt.

Das Salz wurde mit 120 ml Wasser gelöst und der pH-Wert wurde auf 2,0 eingestellt, wobei man einen Feststoff erhielt, der mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid bei 22°/0,5 mm getrocknet wurde, wobei man 5,666 g der 17 $\alpha$ -Benzoyloxsäure erhielt, die im Herstellungsverfahren 17 ohne Reinigung verwendet wurde. Eine Probe von 845 mg wurde aus Äthylacetat kristallisiert und 18 Stunden bei 50°/0,5 mm getrocknet, wobei man 720 mg der 17 $\alpha$ -Benzoyloxsäure, solvatisiert mit 0,25 Mol Äthylacetat, in Form von weissen Prismen vom F 187-190° erhielt;  $[\alpha]_D^{22} + 0,2^\circ$  (c = 1,01, Dioxan),  $[\alpha]_D^{23} + 3,3^\circ$

( $c = 1,202$ ,  $\text{Me}_2\text{SO}$ ),  $\lambda_{\text{max.}}$  230,5 nm ( $\epsilon$  25 800).

### Herstellungsverfahren 6

#### Natrium-17 $\alpha$ -benzoyloxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Suspension von 4,406 g 17 $\alpha$ -Benzoyloxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure (aus Beispiel 21) wurde mit Natriumhydroxid wie in Herstellungsverfahren 16 beschrieben unter Bildung von 4,284 g des Titel-Natriumsalzes umgesetzt.

### Beispiel 20

#### Chlormethyl-17 $\alpha$ -benzoyloxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

4,223 g des Natriumsalzes (von Herstellungsverfahren 17) wurden während 20 Minuten zu einer Lösung von 3,05 ml (7,38 g, 5 Äquivalente) Chlorjodmethan in 11 ml Hexamethylphosphoramid bei 22° gefügt. Die orangefarbene Mischung wurde etwa vier Stunden bei 22° gerührt (wobei sich fast das ganze Salz löste), mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser, 3,5%iger Natriumbicarbonatlösung, verdünnter Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und zu 4,288 g eines blassgelben Schaums verdampft. Der Schaum (1,895 g) wurde aus Methanol kristallisiert, an einer Säule mit Siliciumdioxid chromatographiert und aus Methanol:Aceton umkristallisiert, wobei man 1,045 g des Titel-Chlormethylesters in Form farbloser Prismen vom F 209-216° erhielt;  $[\alpha]_D^{22} + 18,5^\circ$  ( $c = 1,019$ , Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}}$  233 nm ( $\epsilon$  27 000).

Beispiel 21

Fluormethyl-17 $\alpha$ -benzoyloxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-11 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 1,269 g Chlormethyl-17 $\alpha$ -benzoyloxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 2,125 g (7 Äquivalente) fein gemahlenes Silberfluorid wurde in 20 ml trockenem Acetonitril im Dunklen 5 Tage bei 22° gerührt. Die Mischung wurde durch Kieselgur filtriert und mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Bildung von 1,272 g eines farblosen Schaums verdampft. Durch präparative Dünnschichtchromatographie an Sauerstoffdioxid erhielt man 1,044 g eines Schaums, der aus Aceton:Petroläther (Kp 60-80°) unter Bildung von 0,696 g des Titel-Fluormethylesters in Form von farblosen Prismen vom F 233-245° kristallisiert wurde;  $[\alpha]_D^{22} + 12,2^\circ$  (c = 1,021, Dioxan),  $\lambda_{\text{max.}} 232 \text{ nm}$  ( $\epsilon$  26 750).

Beispiel 22

Fluormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 196 mg Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 373 mg Silbermonofluorid in 4 ml trockenem Acetonitril wurde 5 3/4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde anschliessend mit Äthylacetat verdünnt und durch Kieselgur filtriert; das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verminderter Druck verdampft. Der Rückstand (185 mg) wurde aus Aceton:Petroläther (Kp 60-80°) unter Bildung des Titel-Fluormethyl-17 $\beta$ -carboxylats vom F 209-212° (Kofler) umkristallisiert;  $[\alpha]_D + 38^\circ$  (c = 0,665, Dioxan), (EtOH) 242 nm ( $\epsilon$  15 100).

Beispiel 23

Fluormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 223 mg Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 397 mg Silbermonofluorid in 4 ml trockenem Acetonitril wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Weitere 297 mg Silberfluorid wurden zugefügt und es wurde 7 Tage weiter gerührt. Die Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt, durch Kieselgur filtriert und das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ); durch Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das Produkt, welches laut Dünnschichtchromatogramm eine beträchtliche Menge des Ausgangsmaterial enthielt. Die Mischung wurde erneut mit 500 mg Silbermonofluorid und 4 ml Acetonitril 12 Tage bei Raumtemperatur behandelt, das Produkt wurde reisoliert wie vorstehend beschrieben und 5mal aus Methanol umkristallisiert, wobei man 103 mg des Titel-Fluormethylesters vom F 223-225° erhielt;  $[\alpha]_D + 15^\circ$  ( $c = 1,0$ , Dioxan),  $\lambda_{max.}$  (EtOH) 242 nm ( $\epsilon$  14 800).

Beispiel 24

Fluormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-4-en-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 500 mg Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-4-en-17 $\beta$ -carboxylat und 980 mg Silbermonofluorid in 8,3 ml trockenem Acetonitril wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt und das Produkt (487 mg) wurde wie in Beispiel 22 beschrieben isoliert. Zwei Umkristallisationen aus Aceton ergaben 243 mg des Titel-Fluormethylesters in Form von farblosen Kristallen vom F 188-191° (Kofler);  $[\alpha]_D + 58^\circ$  ( $c = 0,94$ , Dioxan),  $\lambda_{max.}$  (EtOH) 240 nm ( $\epsilon$  15 770).

Beispiel 25

2', 2', 2'-Trifluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine gerührte Mischung von 457 mg Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 1,2 ml Hexamethylphosphoramid wurde mit 0,53 ml 2,2,2-Trifluoräthyljodid behandelt und es wurde weitere 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Weitere 0,53 ml Trifluoräthyljodid wurden zugesetzt und die Reaktion wurde weitere 13 Tage bei Raumtemperatur und anschliessend 8 1/2 Stunden bei 50° fortgeführt. Eine weitere Menge von 0,53 ml Trifluoräthyljodid wurde zugesetzt und es wurde weiter gerührt und 45 Stunden auf 50° erwärmt. Die Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt, mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter verminderterem Druck zu 238 mg eines semikristallinen Schaums verdampft. Das Titel-Trifluoräthyl-17 $\beta$ -carboxylat kristallisierte aus Aceton unter Bildung von farblosen Kristallen vom F 224-228°, die bei 213° erweichten;  $[\alpha]_D + 36^\circ$  ( $c = 0,19$ , Dioxan),  $\pi_{max}$  (EtOH) 237 nm ( $\epsilon 15\ 550$ ).

Beispiel 26

2', 2', 3', 3'-Tetrafluorpropyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 457 mg Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 940 mg 1-Jod-2,2,3,3-tetrafluorpropan in 1,2 ml Hexamethylphosphoramid wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Weitere 327 mg des Jodids wurden zugesetzt, es wurde weitere 3 Tage gerührt und das Produkt wurde isoliert; die Mischung wurde mit Äthylacetat und Äther verdünnt, mit 5%igem Natriumbicarbonat

zweimal und anschliessend mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter verminderter Druck zu 349 mg eines Schaums verdampft. Das Produkt wurde einer präparativen Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (10:1) unterzogen und mit Äthylacetat eluiert, wobei man 226 mg der Hauptkomponente erhielt, die zweimal aus Aceton:Petroläther ( $K_p$  60-80°) unter Bildung von 130 mg des Titel-Tetrafluorpropyl-17β-carboxylats in Form von farblosen Kristallen vom F 210-212° (Kofler) umkristallisiert;  $\lambda_{max.}$  (Äthanol) 238,5 nm ( $\mathcal{E}$  15 500)

Analyse:  $C_{27}H_{33}F_5O_6$

berechnet C 59,1; H 6,1%

gefunden C 59,3; H 6,1

### Beispiel 27

#### Fluormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isobutyryloxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat

Eine Mischung von 545 mg Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isobutyryloxy-16-methylen-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat und 802 mg Silberdifluorid in 6,2 ml Acetonitril wurde 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt und festes Material wurde durch Filtration durch Kieselgur entfernt; das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und zu 516 mg eines Schaums verdampft. Durch präparative Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (20:1), gefolgt von einer Eluierung mit Äthylacetat erhielt man die Hauptkomponente in Form von farblosen Kristallen (400 mg), die zweimal aus Aceton unter Bildung von 272 mg des Titel-Fluormethyl-17β-carboxylats vom F 177-185° (Kofler) umkristallisiert wurden;  $\lambda_{max.}$  (Äthanol) 237 nm ( $\mathcal{E}$  16 130).

Beispiel 28

Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -methyl-3,11-dioxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Mischung von 481 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -methyl-3,11-dioxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 888 mg trockenem Silbermonofluorid in 7,5 ml Acetonitril wurde 25 Tage bei Raumtemperatur gerührt. 282 mg Silberdifluorid wurden zugesetzt und es wurde weitere 8 Tage gerührt. Das Dünnschichtchromatogramm (Chloroform-Aceton-Cyclohexan, 4:1:7, Multientwicklung) zeigte anschliessend eine vollständige Reaktion und das Produkt wurde nach der in Beispiel 27 beschriebenen Arbeitsweise isoliert. Das Produkt (444 mg) wurde aus Aceton unter Bildung von 353 mg des Titel-11-Ketofluormethyl-esters in Form von farblosen Kristallen umkristallisiert;  $R_F = 0,71$  (an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton, 4:1).

Beispiel 29

Bromäthyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 156 mg Jodmethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 5 ml Aceton wurde mit 236 mg Lithiumbromid versetzt und die Mischung wurde 12 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und mit 50 ml Wasser verdünnt. Die erhaltene Ausfällung wurde nach 2stündigem Rühren gesammelt, anschliessend mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur unter Bildung von 122 mg des Rohprodukts als fast weisser Feststoff getrocknet. Das NMR-Spektrum ( $DMSO_d^6$  und  $CDCl_3$ ) zeigte, dass das Material von dem Ausgangs-Jodmethyl-ester unterschiedlich war; man beobachtete AB-Quartetts, die

bei 4,08 und 4,17 ( $J_{AB}$  5 Hz) (in DMSO- $d_6$ ) zentriert waren und bei 4,06 und 4,46  $\tau$  ( $J_{AB}$  4,5 Hz) ( $CDCl_3$ ). Die präparative Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (10:1), gefolgt von Eluieren mit Äthylacetat, ergab das Hauptprodukt in Form von farblosen Kristallen (91 mg), die aus Aceton-Petroläther ( $K_p$  60-80°) umkristallisiert wurden unter Bildung von 86 mg des Titel-Brommethyl-17 $\beta$ -carboxylats vom F 160-171° (Zersetzung, Kofler),  $R_F$  0,65 (an Siliciumdioxid, Chloroform-Aceton, 4:1).

Herstellungsverfahren 7

Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

400 mg Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat (hergestellt aus der freien Säure und 2m-methanolischem Natriumhydroxid durch Ausfällen mit Äther) in 1,3 ml Hexamethylphosphoramid wurde gerührt und mit 0,36 ml Chlormethyljodid versetzt. Es wurde weitere 3 Stunden 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum zu 443 mg eines kristallinen Feststoffs verdampft. Durch Anreiben mit Äther und Äthylacetat erhielt man 230 mg lösliches Material, welches der präparativen Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (40:1) unterzogen wurde. Durch Umkristallisation aus Aceton-Äther und anschliessend aus wässrigem Methanol erhielt man das Titel-17 $\alpha$ -Hydroxychlormethyl-17 $\beta$ -carboxylat in Form farbloser Kristalle vom F 174-178° (Zersetzung),  $\lambda_{max}$  (Äthanol) 237,5 nm ( $\epsilon$  15 400).

Beispiel 30

Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine gerührte Suspension von 100 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 1,0 ml Propionsäure wurde bei Raumtemperatur mit 0,2 ml Trifluoressigsäureanhydrid und einer Lösung von trockener Toluol-p-sulfonsäure in Chloroform (0,02 ml, Konzentration 0,12 g/ml) behandelt. Die erhaltene Lösung wurde 24 Minuten auf 75° erwärmt und anschliessend in 6,4 ml 3%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit 5% Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter verminderter Druck zu 118 mg eines weissen halbkristallinen Schaums verdampft. Das Hauptprodukt in der Mischung zeigte im Dünnschichtchromatogramm an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (4:1) die gleiche Mobilität ( $R_F$  0,58) wie eine authentische Probe des Titel-17 $\alpha$ -propionats.

2336633

Die folgenden Beispiele a) bis g) erläutern die gemäß der Erfindung hergestellten topischen Präparate. In diesen Beispielen kann der aktive Bestandteil jedes der hierzuvor beschriebenen aktiven Steroide sein.

**Beispiel a)**

=====

Salbe

Aktiver Bestandteil	0,1 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	10,0 Gew.-%
weißes weiches Paraffin zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Das Steroid wird mit ein wenig des flüssigen Paraffins in der Kugelmühle vermahlen, bis die Teilchengröße von 95 % der Zahl auf weniger als 5  $\mu$  vermindert ist. Die Paste wird verdünnt und die Mühle mit dem restlichen flüssigen Paraffinwachs ausgespült. Die Suspension wird vermischt und zu dem geschmolzenem farblosen weichen Paraffin bei 50°C hinzugegeben. Es wird gerührt, bis die Masse kalt ist, wobei man eine homogene Salbe erhält.

**Beispiel b)**

=====

mit Wasser mischbare Creme

Aktiver Bestandteil	0,1 Gew.-%
Bienenwachs (weiß)	15,0 Gew.-%
Cetostearylalkohol B.P.C.	7,0 Gew.-%
Cetomacrogel 1000 B.P.C.	3,0 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	5,0 Gew.-%
Chlorkresol	0,1 Gew.-%
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

2336633

Das Steroid wird mit ein wenig flüssigem Paraffin, wie in Beispiel a) beschrieben, in der Kugelmühle gemahlen. Die verfügbare Wassermenge wird auf 100°C erwärmt und das Chlorkresol wird zugefügt. Um zu lösen wird gerührt und danach auf 65°C abgekühlt. Das Bienenwachs, der Cetostearylalkohol und das Cetomacrogel werden zusammen geschmolzen und bei 65°C gehalten. Die Steroidsuspension wird zu dieser Mischung zugefügt, wobei man das restliche flüssige Paraffin zum Ausspülchen verwendet. Die steroid-ölige Phase wird bei 60°C zu der Chlorkresol-wäßrigen Phase bei 65°C zugefügt und dann wird schnell gerührt, während die Emulsion abkühlt, über den Gelierungspunkt 40 bis 45°C abkühlt. Das Rühren wird bei geringerer Geschwindigkeit fortgesetzt, bis die Crème fest wird.

Beispiel c)

---

Lotion

Aktiver Bestandteil	0,25 % Gew./Vol.
Lanbritolwachs*	0,93 % Gew./Vol.
Diäthylenglykolmonostearat	0,65 % Gew./Vol.
Cetostearylalkohol B.P.C.	0,65 % Gew./Vol.
flüssiges Paraffin B.P.	1,95 % Gew./Vol.
Glycerin	5,0 % Gew./Vol.
Isopropylalkohol	6,5 Vol-%
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,15 % Gew./Vol.
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf	100 Volumina

\* = Lanbritolwachs ist ein nichtionisches Wachs zur Stabilisierung von Emulsionen, bestehend aus einer Mischung von Fettalkoholen mit Polyäthylenglykoläthern von Fettalkoholen, erhältlich bei Ronsheim Moore, London, W.C.1, England.

Das Steroid wird mit der Hälfte des Glycerins in der Kugelmühle gemahlen, wie in Beispiel a); der Isopropylalkohol wird zum Verdünnen und zum Nachspülen verwendet.

Das Lanbritolwachs, Diäthylenmonoglykolmonostearat, Cetosteraryl-alkohol und das flüssige Paraffin werden zusammen geschmolzen und bei 60°C gehalten. Die verfügbare Menge Wasser und das restliche Glycerin werden auf 95°C erwärmt. Das Methyl-p-hydroxybenzoat wird zugefügt und es wird gerührt bis zur Lösung. Es wird auf 65°C abgekühlt. Die ölige Mischung von 60°C wird zur wässrigen Phase von 65°C gegeben und unter heftigem Rühren abkühlen gelassen, bis die Emulsion bei 40 bis 45°C gcliert, danach wird langsamer gerührt. Die gut gemischte Steroidsuspension wird langsam zu der Lotionbase hinzugefügt, man röhrt, um eine homogene Mischung zu erhalten.

**Beispiel d)**

Pillen für aphtösen Ulcus.

Aktiver Bestandteil (mikrofein)	0,25 mg
Lactose	69,90 mg
Akacin	3,00 mg
Magnesiumstearat	0,75 mg

Das Steroid, die Lactose und das Akacin werden getrennt durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,25 mm (60 mesh) B.S. geschickt. Die Pulver werden gemischt und mit 50 % Äthanol in Wasser granuliert. Die Masse wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,4 mm (12 mesh B.S.) gesiebt und die Körnchen werden bei 50°C getrocknet. Die getrockneten Körnchen werden dann durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm (20 mesh B.S.) gesiebt und zuvor durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,15 mm (100 mesh B.S.) geschicktes Magnesiumstearat wird beigemischt. Man preßt auf übliche Weise auf Stanzen mit 0,553 cm Durchmesser (7/32 inch) und erhält Pillen die sich langsam im Mund lösen.

Beispiel e)

Retentionklistier

Aktiver Bestandteil (mikrofein)	0,0005 % Gew./Vol.
Tween 80	0,05 % Gew./Vol.
Äthanol	0,015 Vol.-%
Methyl-p-hydroxy-benzoat	0,08 % Gew./Vol.
Propyl-p-hydroxy-benzoat	0,02 % Gew./Vol.
destilliertes Wasser bis zur Ergänzung auf	100 Volumina

Man erhitzt das benötigte Wasser auf 95°C, fügt die Methyl- und Propyl-p-hydroxy-benzoate hinzu und röhrt bis zur Lösung. Man kühlt die Träger auf Raumtemperatur ab. Das Steroid wird in Äthanol dispergiert und zu Tween 80 hinzugefügt; man erwärmt die Mischung auf 50°C und röhrt, bis das Steroid in Lösung ist. Man fügt die Steroidlösung zum Träger hinzu, röhrt heftig, um Ausfällung zu vermeiden und vergrößert, falls erforderlich, das Volumen mit Wasser. Man verteilt das Klistier zur Selbstverabreichung in Plastikbeutel, z.B. PVC-Beutel oder in andere Behälter, die für den Gebrauch geeignet sind.

Beispiel f)

Augentropfen

Aktiver Bestandteil	0,025 % Gew./Vol.
Tween 80	2,5 % Gew./Vol.
Äthanol	0,75 Vol.-%
Benzalkoniumchlorid	0,02 % Gew./Vol.
Phenyläthanol	0,25 Vol.-%
Natriumchlorid	0,60 % Gew./Vol.
Wasser zur Injektion zur Ergänzung auf	100 Volumina

Man löst das Natriumchlorid, Benzalkoniumchlorid und Phenyläthanol in Wasser zur Injektion. Man suspendiert das Steroid in Alkohol und fügt es zu Tween 80 hinzu. Die Mischung wird auf 50°C erwärmt und geröhrt bis zur Lösung. Die Steroidlösung wird zu dem Augentropfenträger unter heftigem Rühren zugefügt, um

2336633

eine klare Lösung zu erhalten. Die Masse wird durch Filtrieren über ein gesintertes Glasfilter sterilisiert und in sterile kleine gutgefüllte neutrale Glasbehälter für Augentropfen verteilt.

Beispiel g)

Nasentropfen

Aktiver Bestandteil	0,005 % Gew./Vol.
Tween 80	0,05 % Gew./Vol.
95%iger Alkohol	0,15 % Vol.
Methyl-paraben (p-Hydroxy-benzoat)	0,04 % Gew./Vol.
Propyl-paraben (p-Hydroxy-benzoat)	0,02 % Gew./Vol.
Natriumchlorid	0,70 % Gew./Vol.
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf 100 Volumina	

Man löst das Natriumchlorid und die Parabene in destilliertem Wasser, das auf 95°C erhitzt ist und lässt die Lösung abkühlen. Man dispergiert das Steroid in Alkohol und fügt es Tween 80 hinzu. Die Mischung wird auf 50°C erwärmt und gerührt, bis die Lösung des Steroides erreicht ist. Man gibt die Steroidlösung unter heftigem Rühren zum Träger hinzu, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Lösung wird durch ein gesintertes Glasfilter filtriert, um sie von kleinsten Teilchen zu befreien und in kleine gutgefüllte Behälter verteilt.

Das folgende Beispiel h veranschaulicht erfundungsgemäße Formulierungen zur inneren Verabreichung. In dem Beispiel kann der verwendete aktive Bestandteil jedes der zuvor beschriebenen Steroide sein.

Beispiel h)

Tabletten zur oralen Verabreichung

Aktiver Bestandteil	0,5 mg
Lactose	175,5 mg
Maisstärke (getrocknet)	20,0 mg

2336633

Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Gesamtgewicht	200,0 mg

Eine Suspension von 300 mg des aktiven Bestandteils in 2 ml Wasser, das 0,1 % Tween 80 enthält, wurde 16 Stunden lang in einem 10 ml Nylongefäß, das zu etwa 3/4 mit Steatitkugeln gefüllt war, gemahlen, bis 90 % der Zahl der Teilchen einen Durchmesser unter 10 Mikron hatten. Die Maisstärke und die Lactose wurden gemischt und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,25 mm (60 mesh B.S.) gesiebt und mit einer 10%igen Gelatinelösung, die die Suspension des aktiven Bestandteiles und die Waschflüssigkeit aus dem Nylongefäß enthielt, granuliert, indem man durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,0 mm (16 mesh B.S.) siebte. Die Granulate wurden bei 40°C über Nacht getrocknet, durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm (20 mesh B.S.) geschickt und mit Magnesiumstearat gemischt und unter Verwendung einer Tablettiermaschine mit flachkantiger Stanze von 0,396 cm (5/32 inch) Durchmesser tablettiert.

Beispiel i)

Salbe

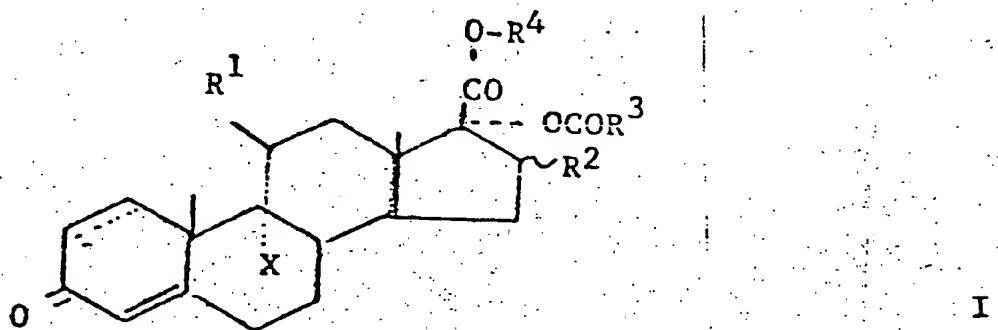
2'-Fluoräthyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat	0,25 Gew.-%
Benzylalkohol	1,0 Gew.-%

weißes weiches Paraffin zur Ergänzung auf 100 Gew.-Teile

Das Steroid wird in dem Benzylalkohol gelöst. Diese Lösung wird zu dem geschmolzenen weißen weichen Paraffin bei 50°C gefügt. Es wird gerührt bis die Masse kalt ist, wobei sich eine homogene Salbe bildet.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom darstellt;

R¹ eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe, eine Oxo-Gruppe oder (wenn X ein Chloratom ist) ein  $\beta$ -Chloratom darstellt;

R² ein Wasserstoffatom, eine Methylen-Gruppe oder eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methyl-Gruppe darstellt;

R³ ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Phenyl-Gruppe darstellt;

R⁴ eine Methyl-Gruppe, die durch mindestens ein Halogenatom substituiert ist, eine Äthyl-Gruppe, die durch mindestens ein Fluor- und/oder Jodatom substituiert ist oder eine Propyl-Gruppe darstellt, die durch mindestens ein Halogenatom substituiert ist und

----- eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^4$  eine Methyl-Gruppe, die durch mindestens ein Halogenatom substituiert ist oder eine Äthyl-Gruppe darstellt, die durch mindestens ein Fluor- und/oder Jodatom substituiert ist.
3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^4$  mindestens einen Fluor- und/oder Chloratomsubstituenten enthält.
4. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^4$  eine Methyl-Gruppe, die durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder eine Fluoräthyl-Gruppe darstellt.
5. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.
6. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine Äthyl-Gruppe und  $R^1$  eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe darstellen.
7. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine Methyl-Gruppe oder eine Methylen-Gruppe darstellt.
8. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass \_\_\_\_\_ eine Doppelbindung bedeutet.
9. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Fluor- oder Wasserstoffatom darstellt.

10. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe,  $R^2$  ein Wasserstoffatom, X ein Wasserstoffatom und \_\_\_\_\_ eine Einfachbindung darstellen.
11. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Fluoratom,  $R^1$  eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe,  $R^2$  eine Methylen-Gruppe und \_\_\_\_\_ eine Doppelbindung darstellen.
12. 2'-Fluoräthyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
13. Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
14. Chlormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
15. Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
16. Fluormethyl-9 $\alpha$ -chlor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
17. Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
18. Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
19. Fluormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
20. Fluormethyl-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende  $17\alpha$ -Monoester- $17\beta$ -carbonsäure (oder ein funktionelles Äquivalent davon) oder ein  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -carboxylat unter Bildung der gewünschten Verbindung der Formel I verestert.
22. Verfahren gemäss Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der  $17\alpha$ -Monoester- $17\beta$ -carbonsäure mit einer geeigneten Halogenverbindung, die zur Einbringung der gewünschten Gruppe in die Verbindung der Formel I dient, umgesetzt wird.
23. Verfahren gemäss Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass als Salz ein Alkalimetall- oder quaternäres Ammoniumsalz verwendet wird.
24. Verfahren gemäss Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass als Salz ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Triäthylammonium- oder Tetrabutylammonium-Salz verwendet wird.
25. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz mit einer Halogenverbindung umgesetzt wird, die zusätzlich zu dem Halogenatom der resultierenden  $R^4$ -Gruppe ein Jodatom enthält.
26. Verfahren gemäss Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass als Halogenverbindung Jodchlormethan, Jodtrifluoräthan oder Jodtetrafluorpropan verwendet wird.
27. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittelmedium durchgeführt wird.
28. Verfahren gemäss Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die  $17\alpha$ -Monoester- $17\beta$ -carbonsäure mit Aryl-(bromdichlor-

- methyl)-quecksilber unter Bildung einer Verbindung der Formel I, worin R<sup>4</sup> eine Chlormethyl-Gruppe darstellt, umgesetzt wird.
- 29. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine geeignete Halogenalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung einer Halogen austauschreaktion zum Ersatz des Halogensubstituenten in der Halogenalkyl-Gruppe durch einen anderen Halogensubstituenten unter Bildung einer Verbindung der Formel I unterzieht.
- 30. Verfahren gemäss Anspruch 29 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> eine Methyl-, Äthyl- oder Propyl-Gruppe darstellt, die durch ein Jodatom substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Chloralkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung mit einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder quaternären Ammoniumjodid umsetzt.
- 31. Verfahren gemäss Anspruch 29 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> eine Methyl-, Äthyl- oder Propyl-Gruppe substituiert durch ein Fluoratom darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Chloralkyl- oder Jodalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung mit Silbermonofluorid oder -difluorid umsetzt.
- 32. Verfahren gemäss Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsmaterial ein Chlor- oder Jod-methyl- oder -äthyl-17 $\beta$ -carboxylat verwendet.
- 33. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine geeignete Sulfonylcxy-alkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung mit einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder quaternären Ammoniumhalogenid unter Bildung einer Verbindung der Formel I umsetzt.

34. Verfahren gemäss Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass man als Sulfonyloxy-alkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung eine Mesyloxyalkyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung verwendet.
35. Verfahren gemäss Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carboxylat mit einer geeigneten Carbonsäure umgesetzt wird.
36. Verfahren gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Anwesenheit von Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt wird.
37. Verfahren gemäss Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Anwesenheit eines sauren Katalysators durchgeführt wird.
38. Verfahren gemäss Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass als saurer Katalysator p-Toluolsulfonsäure oder Sulfosalicylsäure verwendet wird.
39. Verfahren gemäss Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carboxylat unter Verwendung des Säureanhydrids oder -chlorids einer geeigneten Carbonsäure verestert wird.
40. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine Oxo-Gruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine  $\beta$ -Hydroxy-Gruppe darstellt, oxydiert.
41. Verfahren gemäss Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxydation mit Chromtrioxid durchgeführt wird.
42. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin \_\_\_\_\_ eine Einfachbindung darstellt, dadurch gekenn-

zeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin          eine Doppelbindung darstellt, unter Bildung der gewünschten  $\Delta^4$ -Verbindung teilweise reduziert.

43. Verfahren gemäss Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass die teilweise Reduktion durch Hydrieren mit einem Palladiumkatalysator durchgeführt wird.
44. Verfahren gemäss Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass die teilweise Reduktion durch homogene Hydrierung unter Verwendung von Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid durchgeführt wird.
45. Verfahren gemäss Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass die partielle Reduktion durch Austausch-Hydrierung mit Cyclohexen in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators durchgeführt wird.
46. Pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch den Gehalt mindestens einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Excipienten.
47. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur Anwendung bei der topischen Behandlung von Entzündungen, gekennzeichnet durch den Gehalt von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, zusammen mit einem topischen Vehikel für diese Verbindung.
48. Zusammensetzung gemäss Anspruch 47 in Form von Lotionen, Pudern, Tropfen, Sprays, Suppositorien, Retentionsklistieren, kaubaren oder lutschbaren Tabletten oder Pellets, Aerosolen, Salben oder Cremen.
49. Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 46 oder 47, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,0001 bis 5 Gew% der Verbin-

dung enthalten.

50. Zusammensetzungen gemäss Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,001 bis 0,5 Gew% der Verbindung enthalten.
51. Zusammensetzungen gemäss Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,01 bis 0,25 Gew% der Verbindung enthalten.
52. Zusammensetzungen gemäss Anspruch 46, gekennzeichnet durch den Gehalt einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, zusammen mit einem zur internen Verabreichung geeigneten Vehikel.
53. Zusammensetzungen gemäss Anspruch 52 in Dosiseinheitsform, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosiseinheitsform 0,05 bis 2,0 mg der Verbindung enthält.
54. Zusammensetzungen gemäss Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, dass jede Dosiseinheitsform 0,25 bis 1,0 mg der Verbindung enthält.
55. Zusammensetzungen gemäss einem der Ansprüche 53 oder 54 in Form von Tabletten, überzogenen Tabletten, Kapseln, Ampullen oder Fläschchen zur parenteralen Verabreichung, Suppositorien oder sterilen Tabletten- oder Pelletimplantaten.
56. Zusammensetzungen gemäss Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung in einem sterilen wässrigen oder ölichen Vehikel zur parenteralen Verabreichung gelöst oder dispergiert ist.
57. Zusammensetzungen gemäss einem der Ansprüche 52 bis 56, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,01 bis 5,0% der Verbindung enthalten.

2336633

58. Zusammensetzungen gemäss einem der Ansprüche 46 bis 57, dadurch gekennzeichnet, dass sie auch ein antimikrobielles Mittel enthalten.